

Warszawa, 7.12.2019 r

Lucjan Wyrwicz, dr hab n. med, prof Inst.
Klinika Onkologii i Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

**Recenzja dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej pani dr. n. med. Kamili
Domińskiej w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora
habilitowanego**

Ocena dorobku naukowego i organizacyjnego Wnioskodawcy

Dr n. med. Kamila Domińska ukończyła w 2005 r Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego uzyskując tytuł magistra biologii w zakresie genetyki w oparciu o rozprawę maderską pt.: „Ocena potencjalnego synergizmu kwasu 5- i 6-uracylometylofosfonowego z cis-diaminochloroplatyną (II) w lini raka okrężnicy HT29”. Po uzyskaniu dyplomu uzyskała stopień naukowy doktor nauk medycznych w zakresie biologii medycznej i specjalności biologia molekularna w ramach Stacjonarnego Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Tematem pracy doktorskiej był zatytułowany „Wpływ peptydów z rodziny angiotensyn na aktywność kinaz tyrozynowych i proliferację komórek hormonozależnego i hormononiezależnego raka stercza” (2009).

W latach 2006-2008 Wnioskodawczyni zatrudniona była w Uniwesyteckim Szpitalu Klinicznym nr 3 im. Dr. Seweryna Sterlinga na stanowisku młodszego asystenta. W latach 2008-2009 na stanowisku asystenta w Zakładzie Endokrynologii Porównawczej, Katedry Medycyny Molekularnej i Biotechnologicznej, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od roku 2009 kontynuuje zatrudnienie na stanowisku adiunkta.

Wnioskodawczyni pierwsze artykuły naukowe o charakterze prac oryginalnych w czasopismach z listy filadelfijskiej opublikował w 2009 roku. Należy podkreślić, iż większość istotnego dorobku pochodzi z lat 2016-2019. Dorobek po wyłączeniu dzieła habilitacyjnego obejmuje 22 artykuły, w których w 7 artykułach dr Domińska jest pierwszym autorem. W większości prac jest na dalszych pozycjach na liście autorów; w

żadnej prac nie jest ostatnim autorem pracy (brak danych w oświadczeniu nt. funkcji autora korespondencyjnego). Całość dorobku uzupełniona jest współautorstwem w licznych doniesieniach zjazdowych (29 abstraktów ze zjazdowych).

Dorobek Wnioskodawczyni na podstawie oświadczenia opiewa na ponad 59 punktów „impact factor”. Według Web of Science prace ze współudziałem Wnioskodawcy były cytowane ponad 121rotnie, co przekłada się na indeks Hirscha $h=7$. Niestety analiza bibliometryczna nie jest wykonana rzetelnie. W analizie złożonej dokumentacji nie odnalazłem danych na temat liczby cytowań po wyłączeniu autocytowań. Przykładowo – prace tworzące dzieło, wg załączonych manuskryptów, cytują odpowiednio 5, 5 oraz 3 inne prace współautorki. Analiza pozostałego dorobku pokazuje podobne trendy. Przykładowo – jeden z artykułów, cytowany 9 razy, który wpływa na wartość indeksu h (Endokrynologia Polska 2009), w większości jest cytowany przez inne prace autorki (8 z 9 cytowań). Recenzent nie ma możliwości przygotowania oceny całości dorobku przez wyłączenie autocytowań, konserwatywnie należy uznać, iż ocena czy publikacje z udziałem współautorki funkcjonują w obiegu naukowym nie zostało uznane, ze względu na brak danych na temat indeksu Hirscha po wyłączeniu autocytowań.

Przechodząc do pozostałych osiągnięć, Pani Dr Domińska prowadziła zajęcia dydaktyczne w ramach studenckich kół naukowych oraz kierunków Fizjoterapia, Kosmetologia i Stomatologia, w szczególności z przedmiotów Podstawy hodowli komórkowych, Profilaktyka chorób nowotworowych oraz Molekularne podstawy endokrynologii. W autoreferacie nie odnalazłem informacji jakich kierunków studiów dotyczyły konkretne zajęcia (zajęcia na studiach doktoranckich?).

Dorobek dr Domińskiej był wielokrotnie wyróżniany Nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W dorobku nie znajduje istotnych nagród przyznanych przez grona niezależne.

Na podstawie autoreferatu należy uznać, iż Wnioskodawczyni nie odbywała staży poza jednostkami zatrudniającymi.

Pani dr Domińska była kierownikiem 2 projektów finansowanych przez jednostkę macierzystą, jednego projektu finansowanego zewnątrz (grant MNiSW) oraz wykonawcą projektu promotorskiego MNiSW, ponadto była wykonawcą w licznych projektach MNiSW i NCN.



Na podstawie autoreferatu należy uznać, iż Wnioskodawczyni nie kieruje formalnymi zespołami naukowymi; nie uzyskała także dotychczas żadnego finansowania zewnętrznego na rozwój własnego zespołu naukowego.

Ocena całości dotychczasowego dorobku jest trudna. W ocenie recenzenta ważnym argumentem za wnioskowaniem przez dr Domińską o przyznanie stopnia naukowego doktora habilitowanego był zmieniający się stan prawny w kwestii awansów naukowych w Polsce. Recenzent nie znajduje żadnych mocnych stron dorobku, które wskazują na to, iż po uzyskaniu stopnia naukowego doktora habilitowanego Wnioskodawczyni będzie istotnie „katalizować naukę” w swoim otoczeniu, jak zwyczajowo się oczekuje od samodzielnego pracownika naukowego. Wracając jednak do tego, iż dorobek powinien być oceniony w aspekcie kryteriów ustawowych/zwyczajowych to należy uznać, iż przebieg dotychczasowej pracy naukowej oraz dorobek dr. n. med. Kamili Domińskiej można ocenić pozytywnie jako spełniający niskie, zwyczajowe kryteria dla dorobku dla doktora habilitowanego. Tematyka zagadnień naukowych skupia się na zastosowaniu metod analizy molekularnej w badaniach nad zachowaniem pojedynczych linii komórkowych. Tym samym dorobek jest spójny, choć w opinii recenzenta metodologia większości badań nie ulegała rozwojowi przez ostatnie 10-15 lat. Większość prac z dorobku Wnioskodawczyni analizuje wąski wycinek spektrum naturalnej zmienności biologicznej nowotworów, a większość prac, jak i komentarze do tych prac zawarte w autoreferacie pokazują brak pożądanego krytycyzmu naukowego jaki winien cechować takie badania prowadzone wyłącznie in vitro.

Reasumując, dorobek dr. Kamili Domińskiej wydaje się być odpowiednim do występowanie o stopień naukowy doktora habilitowanego. Brak ścisłych kryteriów ustawowych dla dorobku naukowego uniemożliwia przeprowadzenie bezspornej oceny. Dr Domińska uczestniczy w pracach jednostki i nie można wykluczyć, iż w przyszłości stanowić lokalnego lidera opinii w prowadzeniu badań naukowych na liniach komórkowych.



Ocena dzieła naukowego

Do recenzji przedstawiono dzieło zatytułowane „Ocena zaangażowania lokalnego układu renina-angiotensyna w procesie nowotworzenia gruczołu krokowego ze szczególnym uwzględnieniem osi ACE2/ANG1-7/MAS” złożone z 3 publikacji, w których Wnioskodawczyni jest pierwszym autorem. Prace powstały w zespole 4-7 autorów; do wniosku dołączono oświadczenia współautorów zgodnie z kryteriami ustawowymi.

Pierwsza z prac Domińska K et al., *Bioch Biophys Res Commun* 2018, 502(1): 152-159 bada wpływ inkubacji komórek „prawidłowych” wywodzących się z prostaty, poddanych immortalizacji wirusem SV40, hodowanych w warunkach *in vitro* po podaniu badanych substancji do nadsączu. Z ciekawych obserwacji należy nadmienić, iż w pracy opisano, iż w zasadzie Ang1-7 jest dynamicznie rozkładane przez proteazy wydzielane przez hodowane komórki (str 153, paragraf 2); jednocześnie badano wpływ Ang1-7 na przyleganie komórek w okresie 48 godz inkubacji (?), a dodatkowo w czasie inkubacji konieczne było przesiewanie komórek. Praca ogólnie może rodzić abardzo wiele błędów metodycznych i nie jest „prostym” układem *in vitro*. Tym bardziej zastanawiające są bardzo pryncypialne wnioski. Jako wniosek podano, iż praca ta udowadnia istnienie złożonej sieci zależności między różnymi elementami lokalnej sieci interakcji w obrębie układu renina-angiotensyna i osi receptorów stędydowych w komórkach wywodzących się z prostaty. Dodatkowo sugerowane, jest iż badana oś sygnałowa może być celem terapeutycznym w „prewencji i leczeniu chorób prostaty”.

Druga z prac stanowiących element dzieła Domińska K. Et al. *Sci Rep* 2018; 8:15772 bada analogiczne zjawisko na liniach komórkowych raka prostaty. DU-145, PC3 i LNCaP. Wnioski z pracy nie są nowatorskie – przykładowo dla LNCaP w modelu *in vivo* opisano podobne 5 lat wcześniej - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644934> (Krishnan B Prostate 2013). Dodatkowo – badając ustabilizowane linie komórkowe w pracy znajdziemy wnioski mówiące o wpływie Ang1-7 na powstawanie nowotworu („prostate carcinogenesis” – vide abstrakt)

Trzecia z prac – Domińska K et al. *Int J Mol Med* 2017; 40: 1573-1581 opisuje odmienną reakcję na globalną fosforylację w komórkach poddawanych działaniu leków wchodzących w interakcję z osią RAS oraz na estradiol i testosteron linii komórkowej wywodzącej się z raka prostaty niewrażliwego na działanie androgenów. W pracy



wykazano brak wpływu androgenów na badane zjawisko w androgeno-niezależnej linii komórkowej.

Po analizie publikacji wchodzących w skład dzieła należy przyjąć, iż:

1. tytuł nie odzwierciedla tematyki prac; wszystkie z prac były prowadzone na ograniczonych liczebnie (1-3) liniach komórkowych wyselekcjonowanych z imortalizowanych komórek prostaty lub raka stercza, a nie raka stercza jako jednostki chorobowej; przykładowo – inni autorzy analizując wpływ Ang1-7 zwykle korzystają z układów kompetentnych – czyli *in vivo* – np. Liu Y et al. Mol Med 2015 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225830>
2. „proces nowotworzenia” wymieniony w tytule i w niektórych wnioskach z prac to proces powstawania nowotworów; w pracach badano wyłącznie ustabilizowane immortalizowane linie komórkowe, a nie badano zjawisk związanych z procesem nowotworzenia,
3. trzecia z prac z cyklu bada także inne osie sygnalizacyjne niż układ renina-angiotensyna (co nie jest zawarte w tytule dzieła „spinającego” dorobek)
4. Podobne wyniki były uprzednio raportowane przez innych autorów – np.: Krishnan B, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates metastatic prostate cancer and reduces osteoclastogenesis. Prostate. 2013;73:71–82. – praca *in vivo* połączona z mechanistycznymi dowodami dla efektu Ang1-7 w raku prostaty – praca nie cytuje żadnej z publikacji Wnioskodawczyni; ogólnie wiele wyników prezentowanych w pracach jest spodziewanych, brak interakcji osi androgenowej z osią RAS gdy badamy model „androgeno-niezależnego” raka prostaty etc.;
5. w omówieniu znajduje się informacja mówiąca o tym, iż układ renina-angiotensyna jest układem para/autokrynnym; jak wiadomo z licznych badań układy auto- i parakrynnie nowotworów powinny być analizowane w kontekście obecności podścieliska guza nowotworowego i badanie wyłącznie tych układów w izolowanych hodowlach *in vitro* stanowi znaczne ograniczenie metodologiczne mogące prowadzić do mylnych wniosków, jeśli wnioski będziemy próbowali ekstrapolować do określonej choroby jako układu biologicznego. Nie bez znaczenia jest to, iż blisko 10 lat wcześniej w literaturze powstawały prace w podobnym kierunku, a 5 lat wcześniej opublikowano szereg prac *in vivo* w podobnym temacie.



Podsumowanie

Dorobek naukowy Wnioskodawczynie jest niewygórowany i należy uznać, iż spełnia kryteria ustawowe.

Ocena samego dzieła jest zdecydowanie trudniejsza do przeprowadzenia. Kryteria ustawowe dzieła stanowiącego podstawę habilitacji są określone jako spójne dzieło autorstwa wnioskodawcy mające istotny wpływ na rozwój dziedziny. Jeśli dziedzinę określilibyśmy jako medycyna lub bardziej dokołdnie jako onkologia kliniczna lub onkologia eksperymentalna to na podstawie ww. komentarza naleŹy przyjać, iż dzieło pt. „Ocena zaangażowania lokalnego układu renina-angiotensyna w procesie nowotworzenia gruczołu krokowego ze szczególnym uwzględnieniem osi ACE2/ANG1-7/MAS” nie spełnia kryteriów ustawowych. Jeśli dziedzina zostanie określona jako nauki medyczne, czy biologia molekularna to można przyjać, iż jest to cykl prac poświęconych badaniom na liniach komórkowych, w których analizowano bez obecności mikrośrodowiska zjawiska związane z dynamiką hodowli linii komórkowych. Wówczas można przyjać, iż dzieło znajduje jakikolwiek miejsce w dziedzinie naukowej i spełnia kryteria ustawowe, nawet jeśli podobne badania, na bardziej złożonych układach badawczych, bardziej zbliŹonych do układów występujących w patogenezie chorób człowieka były analizowane wiele lat przed badaniami Wnioskodawczynie. Klasyfikację dzieła do dziedziny w obrębie nauk medycznych niestety recenzent powinien dokonać sam i pomimo trudności muszę przyjać, iż jest to praca z zakresu biologii molekularnej, stąd spełnia kryteria ustawowe stawiane przed rozprawą habilitacyjną i stąd wnoiskuję o dopuszczenie Wnioskodawczynie do dalszych etapów.

Jednocześnie, brak rzetelnej analizy własnego dorobku poprzez nie podawanie liczby cytowań z wyłączeniem autocytowań, w przypadku mnogich cytowań własnych prac, w ocenie recenzenta jest niedopuszczalne i może być potraktowane jako próba „przemycenia” miernego dorobku przez „filtr” recenzji, co nie podlega ocenie w procesie o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, ale jest elementem oczekiwanej przez Recenzenta minimalnej rzetelności naukowej.



Warszawa, 7.12.2019

Lucjan Wyrwicz